

主编 侍作胜 王临光

# 急性冠脉综合征 的诊断和治疗

JIKING GUANMAI ZONGHEZHENG DE ZHENDUAN HE ZHILIAO



# 急性冠脉综合征的 诊断和治疗

主 编 侍作胜 王临光  
副主编 王海波 朱瑞华  
张毅刚 张开广

中国矿业大学出版社

## 内容提要

本书全面、系统地阐述了有关急性冠脉综合征的基础理论和临床知识,包括急性冠脉综合征的病因、发病机制、病理生理、临床表现、检查和治疗;同时介绍了分子生物学、基因学等基础,重点介绍了诊断和治疗的进展。书中反映了国内外在急性冠脉综合征的研究方面的进展、新观点,并结合作者的临床实践进行深入讨论,内容翔实、图文并茂,具有很强的实用性,是一部具有较高学术水平和使用价值的专著。可作为心脏病专科医师、内科医师、临床科研工作者、研究生和医学生的专业参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

急性冠脉综合征的诊断和治疗/侍作胜,王临光主编.  
—徐州:中国矿业大学出版社,2005.5  
ISBN 7-81070-959-3

I. 急… II. ①侍…②王… III. ①冠脉血管—急性病:动脉疾病—综合征—诊疗②冠脉血管—急性病:静脉疾病—综合征—诊疗 IV. R543.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第059495号

书 名 急性冠脉综合征的诊断和治疗

主 编 侍作胜 王临光

责任编辑 姜 华

责任校对 齐 畅

出版发行 中国矿业大学出版社

(江苏省徐州市中国矿业大学内 邮编 221008)

网 址 <http://www.cumtp.com> E-mail: cumtpvip@cumtp.com

排 版 中国矿业大学出版社排版中心

印 刷 江苏淮阴新华印刷厂

经 销 新华书店

开 本 850×1168 1/32 印张 12.5 字数 320千字

版次印次 2005年5月第1版 2005年5月第1次印刷

定 价 40.00元

(图书出现印装质量问题,本社负责调换)

# 《急性冠脉综合征的诊断和治疗》

## 编委会

- |     |             |
|-----|-------------|
| 侍作胜 | 徐州市中心医院心内科  |
| 王临光 | 徐州市心血管病研究所  |
| 王海波 | 徐州市中心医院心内科  |
| 朱瑞华 | 徐州市中心医院心内科  |
| 张毅刚 | 徐州市中心医院心内科  |
| 张开广 | 徐州市中心医院心脏外科 |
| 侍巍  | 徐州市中心医院心脏外科 |
| 阮宏云 | 徐州市中心医院心内科  |
| 李明哲 | 徐州市中心医院心内科  |

## 序一

随着社会的发展、人民生活水平的提高以及人口老龄化的到来,我国缺血性心脏病的发病率在逐年上升。在欧美,心血管病死亡率已跃居第一位。心血管病同脑血管病、肿瘤已成为人类三大死亡原因。因此,引起高死亡率的急性冠脉综合征自然被再次提到议事日程上来,并成为当前医疗工作中新的研究热点。急性冠脉综合征主要是以冠状动脉粥样硬化不稳定斑块为基础特征,并引起急性心肌灌注不足的一组临床综合征,临床上主要有不稳定性心绞痛、心肌梗死和心脏性猝死,具有发病急,危险性大,部分患者有先兆,若能明确诊断、及时治疗仍可救治等特点,因而对其识别、危险分层、规范治疗是极其重要的。由侍作胜、王临光主编的《急性冠脉综合征的诊断和治疗》一书是适应当前形势需要的。

作者翻阅了大量国内外资料,系统、全面地分析探讨了急性冠脉综合征的病因学、发病学、解剖学、病理生理学、分子生物学、基因学等基础学科理论及现代概念和观点,结合自己的临床实践经验,具体介绍了冠状动脉造影、SPECT、MRI、冠状动脉血管内超声及新的介入治疗和冠状动脉搭桥术、基因治疗等各种先进的治疗手段,涉及面广、内容丰富、技术水平先进,体现了作者深厚的知识功底和对新技术的不断追求和探索,也体现了作者全心全意为病人服务的高尚品质。故本人愿为之序,并向广大医务工作者、特别是心内科医师、急诊科医师和研究生推荐此书,认真阅读,一定获益匪浅。

南京医科大学附属南京市第一人民医院心内科 耿其吉

2004年12月于南京

## 序二

冠状动脉粥样硬化斑块破裂血栓形成,引发急性缺血性综合征也称之为急性冠脉综合征,它是成年人死亡的重要原因,在发达国家仍然占据死亡原因的首位,在我国的发病率和死亡率虽然较发达国家为低,但是,随着我国经济的发展和人民生活水平的提高,其发病率是呈上升趋势的。

急性冠脉综合征是当代国内外心血管病的研究热点,30%~40%冠心病患者首发症状即为急性冠脉综合征,尤其是不稳定性心绞痛和急性心肌梗死(Q波心肌梗死,非Q波心肌梗死)的诊断水平可以说是在不断地更新和发展。由侍作胜、王临光主编的《急性冠脉综合征的诊断和治疗》一书体现出的特点为:①采用欧洲心脏病学会/美国心脏病学会(ESC/ACC)对急性冠脉综合征的新定义和分类;②系统阐述了临床常见的病因、发病机制、病理生理、临床表现、检查和治疗;③重点介绍诊断和治疗的进展;④作者从事临床医疗工作20余载,医学造诣颇深,临床经验丰富,为适应临床的迫切需要,广泛参阅国内外文献,博采众长,阐述简明,重在实用。鉴于此,我衷心地向广大读者推荐此书,对提高诊治急性冠脉综合征及预防水平将发挥重要作用。

徐州医学院附属医院心内科



2004年12月

## 序三

急性冠脉综合征作为急性心肌缺血的连续性疾病谱包括：不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死（大多数演变为非 Q 波心肌梗死）、ST 段抬高心肌梗死（大多数演变为 Q 波心肌梗死）和猝死。它们的共同病理生理基础是动脉粥样硬化斑块破裂或溃疡，伴有血小板聚集血栓形成和（或）冠状动脉痉挛，引起冠状动脉床完全或次全闭塞，从而产生急性或亚急性心肌缺血综合征。近 10 年来，由于血管生物学的深入研究、现代影像诊断技术的发展和一系列大型临床试验的结果，使急性冠脉综合征的基础研究和临床诊断治疗均有了显著的进展，并相继出台了一些权威性的实施指南。急性冠脉综合征是成年人心脏性死亡的主要原因，半数病例无既往冠心病史。冠状动脉造影显示 70% 急性心肌梗死冠状动脉狭窄  $< 50\%$ ，血管内超声提示冠状动脉粥样硬化早期斑块负荷使管腔代偿性向外扩展（直到面积狭窄  $\geq 40\%$ ），这种血管正性重构提示斑块不稳定。不稳定性斑块的特征，表现为纤维帽变薄、含脂核心增大和炎症活化，内皮功能障碍和血管张力异常是斑块破裂的触发机制。易损性斑块的识别与防治是急性冠脉综合征倍受关注的热点课题。血液生化标记物心肌钙蛋白、C-反应蛋白是急性冠脉综合征危险分层、决策治疗、预测预后的重要指标，特别是心肌钙蛋白对于心肌梗死再定义起着中心作用。

关于急性冠脉综合征的治疗，大型临床试验证明对于不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死病人采用低分子肝素、氯比格雷和血小板 GP II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> 阻滞剂及早期介入治疗（PCI 或 CABG），能明显减少心脏主要事件的发生率。对这类病人究竟是药物保守

治疗还是早期介入治疗取决于心肌缺血程度的危险分层。对于ST段抬高心肌梗死的治疗策略,一系列循证医学证明有三种再灌注治疗方案可供选择:(1)溶栓疗法;(2)直接冠脉内介入;(3)增强性冠脉介入治疗(facilitated-PCI)。现代再灌注要求:及早开通梗死相关动脉,持续恢复正常冠脉血流和心肌灌注。作为再灌注的并发症,无复流现象是住院死亡和远期心衰的原因之一,并针对微小血栓和叠加痉挛采取机械及药物防治措施。鉴于ST段抬高心肌梗死死于院前的死亡超过半数,故加强院前救护、社区医疗和城市心脏中心联合治疗策略受到广泛关注。急性冠脉综合征的康复期治疗目标为稳定斑块、控制危险因素、加强二级预防。基本药物治疗有:阿司匹林、他汀类降脂药物、血管紧张素转换酶抑制剂等用于改善预后; $\beta$ -受体阻滞剂、硝酸盐类制剂、钙拮抗剂等用于改善症状。为把急性冠脉综合征的基础理论、研究进展和循证医学结果尽快地指导临床实践,由侍作胜、王临光等根据自己丰富的临床经验并参考大量国内外文献主编的《急性冠脉综合征的诊断和治疗》一书,系统地介绍了该综合征的病理生理机制、诊断方法、治疗策略,反映了急性冠脉综合征的基础研究和临床应用最新成就。该书内容丰富,观点鲜明,论述有据,实用性强,是临床处理急性冠脉综合征从理论到实践的基本工具书,是心脏科、内科、急诊科医师和研究生从事科研与临床的一本好的参考书。

东南大学医学院附属徐州医院  
徐州市心血管病研究所



2004年12月



## 前 言

心绞痛与心肌梗死等缺血性心脏病在欧美占死亡原因的第一位。在我国,随着经济的飞速发展、人民生活水平的不断提高以及交通发达、车辆增加等,使人们的运动减少、生活节奏加快、社会的复杂化伴应激增加等,从而使心脏病的发病率也在不断增加,其死亡率已超过肿瘤、脑血管病。随着人口老龄化社会的到来,这种倾向有增无减。缺血性心脏病的死亡原因大多是急性心肌梗死和缺血性心脏猝死。心绞痛是短暂的,仅在发生急性心肌梗死与致命性心律失常时致死。在心绞痛中,对于稳定性心绞痛来说,既有发作出现条件也有稳定经过。对于发作既是初次出现又有加剧的倾向或安静时也出现心绞痛的称之为不稳定性心绞痛,有致急性心肌梗死与猝死的危险。

近年来,不稳定性心绞痛与急性心肌梗死和缺血性心脏猝死大多是因冠状动脉斑块破裂继之血栓形成,冠状动脉内腔闭塞而发生的,把这些疾病概括为“急性冠脉综合征”,这是临床病理及分子生物学的显著进展。缺血性心脏病的发生基础是冠状动脉粥样硬化。硬化斑块经过数年呈直线性逐渐增大,如果冠状动脉内腔狭窄70%~80%,就会发生稳定性心绞痛,进而出现进行性亚闭塞与完全性闭塞,则会发生不稳定性心绞痛与急性心肌梗死。因而,即使未见冠状动脉内腔狭窄,动脉壁也有硬化斑块存在,使用病理组织检查、血管内超声法及血管内窥镜等可以明确。但在发病前实施的冠状动脉造影所见研究中,急性心肌梗死也有发生于无有意义的器质性狭窄的病例。

最近,由于羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶阻滞剂的使用,使血浆胆固醇值降低,冠状动脉造影上的狭窄病变尽管未见明显改善,但猝死和心肌梗死的发病率明显减少。从这些事实可见,心肌梗死的发生不仅与冠状动脉狭窄相关,更与硬化斑块的形成密切相关。最近,由于冠状动脉内窥镜与血管内超声的发展,即使是不稳定性心绞痛病例也能明确斑块破裂继之冠状动脉内血栓形成的存在。容易发生破裂的斑块的特征是脂质核大、纤维包膜薄、巨噬细胞浸润多等。在临床上能见到不少这样容易破裂的斑块,更重要的是要预防破裂。

作为缺血性心脏病的治疗方法,有抗心绞痛药物与经皮经腔冠状动脉内成形术(PTCA)或冠状动脉搭桥术(CABG)等都是姑息疗法,只能抑制急性心肌梗死与猝死的发生,而不能证明能延长生命。最近,欧美大规模临床试验逐渐证明,羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶阻滞剂等降血脂药物、抗血小板药物、抗凝药物等明显抑制了急性冠脉综合征与猝死的发生,也延长了生命。因此,根据病因、病理的治疗方法才是真正指导疾病的治疗方法。

目前,PTCA与支架等价格昂贵且是有创、侵入性治疗方法,但作为尖端的医疗技术特别在年轻的心脏科医生中间已被快速使用。冠状动脉粥样硬化应是冠状动脉的整体病变,而不是冠状动脉造影上的局部病变。因而,对其治疗不仅应该针对局部,还应该采用祛除高脂血症、吸烟、高血压、糖尿病、肥胖、缺乏运动等动脉硬化危险因素的整体治疗和管理。本书对对急性冠脉综合征进行适当有效的治疗与预防方面,就其基础与临床实践分别进行了叙述,希望本书会受到从事心血管病研究和临床工作的医师、广大内科医师、急诊科医师及医学院校师生的欢迎。

本书在编写过程中受到南京医科大学附属南京市第一人民医院心内科主任、主任医师、教授耿其吉,徐州医学院附属医院心内科主任、主任医师、教授陈清枝,徐州市心血管病研究所原所长、主

任医师、教授骆秉铨的大力支持和指导,并热情地为本书作序,为此表示衷心的感谢。

本书是著者根据其多年临床实践并参阅大量国内外资料后编写的,内容不乏有杂乱及错误之处,期望读者不吝赐教,惠予指正,是幸。

著 者

2005年1月

## 目 录

序一 .....	I
序二 .....	III
序三 .....	V
前言 .....	VII
1 急性冠脉综合症的发病机理 .....	1
2 冠状动脉斑块形成与破裂的机制 .....	9
3 冠状动脉痉挛的发病因素与机制 .....	16
4 急性冠脉综合症的细胞因子作用 .....	24
5 冠状动脉狭窄与侧支血管的生长 .....	29
6 冠心病危险因素的基因多态现象 .....	35
7 缺血再灌注心脏与 NO 的作用 .....	43
8 冠状动脉硬化的发病机制与脂质代谢的关系 .....	53
9 转基因动物模型 .....	63
10 动脉硬化发病机制的动物试验模型 .....	70
11 血管活性物质与内皮细胞保护和血管重构 .....	78
12 冠状动脉血栓的分子细胞基础 .....	87
13 冠状动脉血栓形成的病理学 .....	93
14 斑块不稳定与急性冠脉综合症 .....	101
15 急性冠脉综合症的凝固纤溶系统 .....	106
16 急性冠脉综合症与细胞粘连分子 .....	116
17 急性冠脉综合症的冠状动脉造影 .....	124
18 急性冠脉综合症心肌再灌注图像 .....	143

19	急性冠脉综合征的 PET 和 SPECT 的心肌图像 .....	150
20	超高速 CT、MRI 诊断急性冠脉综合征 .....	157
21	药物、运动负荷心脏超声法诊断急性冠脉综合征 .....	165
22	心电图诊断急性冠脉综合征 .....	172
23	急性冠脉综合征的生物化学诊断方法 .....	184
24	急性冠脉综合征血管内窥镜表现 .....	195
25	急性冠脉综合征的冠状动脉内超声心动图表现 .....	202
26	急性冠脉综合征(不稳定性心绞痛)的内科治疗 .....	210
27	急性冠脉综合征的溶栓疗法 .....	225
28	急性冠脉综合征的抗凝疗法 .....	232
29	急性冠脉综合征 PTCA 及新方法的适应症 .....	242
30	急性冠脉综合征的紧急冠脉搭桥术 .....	253
31	血管紧张素转换酶抑制剂在急性冠脉综合征中的 应用 .....	262
32	钙拮抗剂在急性冠脉综合征中的应用 .....	270
33	急性冠脉综合征与 $\beta$ -受体阻滞剂 .....	276
34	硝酸盐制剂在急性冠脉综合征中的应用 .....	282
35	高剪切应力引起血小板聚集及抗血小板药物的效果 .....	288
36	抗动脉硬化的治疗药物与急性冠脉综合征 .....	297
37	血小板糖蛋白 II <sub>b</sub> /III <sub>a</sub> (GP II <sub>b</sub> /III <sub>a</sub> )受体阻滞剂 .....	303
38	冠状动脉血管再通术后再狭窄的预测与治疗 .....	310
39	血管新生疗法——基因治疗 .....	317
40	急性冠脉综合征的危险因子和预防 .....	328
41	急性冠脉综合征治疗的合并症 .....	336
42	急性冠脉综合征与心脏康复 .....	345
43	急性冠脉综合征心律失常的治疗 .....	354
44	心肌梗死伴心功能不全的治疗 .....	364
45	急性冠脉综合征心源性休克的治疗 .....	375

有用。自 Herrck 以来,常把冠状动脉血栓作为心肌梗死的原因。1956年,由于 Sones 导入了冠状动脉造影法,在人体内能明确冠状动脉的表现。心肌梗死慢性期病人冠状动脉也不一定是完全闭塞的;另外,冠状动脉血栓不是心肌梗死原因的意见逐渐成为多数。进入 20 世纪 80 年代,世界各大医院通过对急性心肌梗死早期进行冠状动脉造影,在主要冠状动脉病变原因方面获得了共识。作者的经验表明,在心肌梗死发病早期,已有 18% 的病人能自然再开通;16% 的病人通过冠状动脉内注入硝酸甘油再通;46% 的病人注射溶栓药物尿激酶再通。由此可以理解,急性心肌梗死的发生原因大部分是由于冠状动脉血栓闭塞,冠状动脉痉挛也是其直接原因;同时,发病早期闭塞率最高,随着时间的推移自然再通率也升高。

人的冠状动脉粥样硬化可自年轻时就开始,经过几十年的缓慢进展使冠状动脉内腔狭窄,逐渐变成高度狭窄并发生心肌梗死。研究心肌梗死发病前实施冠状动脉造影的病例,发现发病前主要冠状动脉器质性狭窄有意义病例在 15% 以下,心肌梗死几乎都不是由于狭窄的缘故发生的,而由于轻度病变发生的病例占大多数(见图 1-1)。另外,由于血管内超声法的发展,即使在冠状动脉造影图像上所见动脉正常,多数情况下也明确已发生动脉粥样硬化,斑块是偏心性向外膜侧进展,其初期不发生腔内狭窄。这种情况也从对解剖病例的研究中得以明确,称为代偿性增大,即血管正性重构。近期报告,羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶阻滞剂等能降低血浆胆固醇值,虽然在冠状动脉造影上的狭窄病变未见显著改善,但心脏性猝死与急性心肌梗死的发病率显著减少。这些事实提示,心肌梗死的发生与斑块性状的关系比起与冠状动脉狭窄程度的关系来说更加密切。最近,由于冠状动脉内窥镜与血管内超声法的发展,即使是不稳定性心绞痛病例,也可明确血栓与斑块破裂的存在率高。

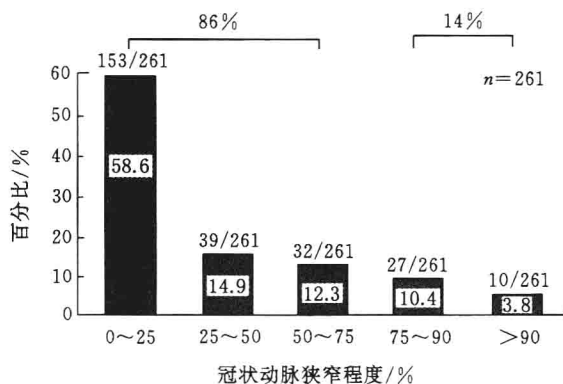


图 1-1 急性心肌梗死发病前的主要冠状动脉的狭窄程度  
(注:86%的主要冠状动脉无有意义的器质性狭窄)

## 1.2 病理组织学研究

近年来,通过对急性冠脉综合征的解剖病例的调查,大部分病例由于血栓使冠状动脉内腔闭塞(狭窄),然后发生斑块破裂下的血栓,其中75%的病例是破裂,其余的病例是糜烂。发生破裂的斑块,可见到巨噬细胞高度浸润,也可见到T细胞。急性冠脉综合征的斑块呈炎症改变,容易发生破裂斑块的特征为:① 斑块内含有大量胆固醇,脂质核大;② 隔开血管内腔与脂质核的纤维帽薄;③ 巨噬细胞浸润多;④ 平滑肌少等。特别是在斑块与正常部位的临界处——称之为肩(shoulder)的部分中多为巨噬细胞浸润,容易破裂。巨噬细胞是纤维帽的构成成分,分解胶原并与弹性蛋白产生蛋白酶,菲薄的纤维帽容易破裂。另外,巨噬细胞抑制T细胞分泌IFN- $\gamma$ ( $\gamma$ 指干扰素),并由平滑肌产生胶原,为此,纤维帽越薄越容易破裂。发现组织因子(TF)、巨噬细胞及脂质核是血液凝固的起始物,一旦斑块破裂,TF暴露在血液中,纤维蛋白的连锁反应

陆续被激活,并网罗血小板启动凝血酶形成血栓。

根据旋切(atherectomy)采集的组织标本研究,不稳定性心绞痛组比稳定性心绞痛组斑块的巨噬细胞浸润更强。另外,TF在不稳定性心绞痛组阳性率高。如果进行双重染色,就与染上TF的巨噬细胞一致,而纤维蛋白抗体染色在TF表达部位成为阳性,纤维蛋白析出。也就是说,不稳定性心绞痛病例的斑块巨噬细胞浸润强,巨噬细胞使TF表达容易形成血栓,事实上是纤维蛋白形成。

### 1.3 ACS血液凝固与纤溶系统

斑块持续破裂形成血栓是急性冠脉综合征的原因。如果发生血管损伤或斑块破裂,血液凝固起始物TF就暴露在血液中,血液凝固的连锁反应被逐渐激活。TF与第Ⅶ因子形成复合物生成凝血酶。凝血酶使纤维蛋白原形成纤维蛋白,这时,向血中释放纤维蛋白肽A,成为凝血酶形成的指标。另外,由于斑块破裂,胶原就裸露于血中发生血小板黏附、凝聚,并与凝血酶结合形成血栓。纤维蛋白通过纤维蛋白溶酶被分解,通过组织型纤维蛋白溶酶原激动剂(t-PA)与尿激酶、纤维蛋白溶酶激活纤维蛋白溶酶原。然而,在人体内存在与这些相拮抗的纤维蛋白溶酶原激动剂抑制物1型(PAI-1),其活性成为纤溶功能指标。在不稳定性心绞痛与急性心肌梗死中,TF与纤维蛋白肽A在血中的含量水平升高,血液容易凝固。另外,血浆纤维蛋白肽A值,在稳定性心绞痛的发作前后无变化,但在冠状动脉痉挛性心绞痛的发作后升高,这是由于冠脉痉挛使内皮损伤,血液容易发生凝固形成血栓。血浆纤维蛋白肽A值,在冠脉痉挛性心绞痛病例中呈显著的日内变化,从夜间到凌晨高,但在稳定性心绞痛病例中没有变化。

在不稳定性心绞痛与急性心肌梗死病例中,血浆PAI-1活性升高,纤溶功能降低。因此,在ACS血液中,血小板凝聚功能升高,凝固系统亢进,纤溶系统功能降低,容易形成血栓。



#### 1.4 冠状动脉硬化进展与急性冠脉综合征

冠状动脉硬化并不是直线、连续进行的,在狭窄几乎看不见或出现轻度的动脉斑块的情况下,如果斑块突然发生破裂并持续进行,就会形成血栓使血管内腔闭塞,从而发生心肌梗死与不稳定性心绞痛等急性冠脉综合征。在亚洲,冠脉痉挛比较多见,冠脉痉挛发生或者持续进行就会引发血栓,成为急性冠脉综合征的原因。冠脉痉挛是触发斑块破裂的原因,同时也与斑块增大有关。而冠脉内腔高度狭窄、斑块的纤维帽厚、斑块稳定化,则成为稳定性心绞痛,难以发生急性冠脉综合征。急性冠脉综合征的斑块脆弱易破裂主要由于巨噬细胞和T细胞参与,是炎症反应、免疫反应的结果。一旦发生斑块破裂,巨噬细胞与脂核(包括TF)就裸露于血流中,血液凝固的连锁反应被激活,容易形成血栓。然而,斑块也不一定仅限于发生破裂形成血栓而使冠状动脉内腔闭塞。但如果血栓形成,冠状动脉内腔完全或次全闭塞,就会发生急性冠脉综合征。

大部分的斑块破裂是无症状的。因心血管事件死亡的病例中的9%及糖尿病和高血压病例中的22%,有斑块破裂。另外,在缺血性心脏病中,死亡病例的冠状动脉中有破裂斑块的占多数,有的伴有血栓,有的不伴有血栓,就数量而言,不伴有血栓的斑块多为弥漫性斑块。

冠状动脉硬化的进展不是直线发生的,先是在斑块破裂的基础上形成血栓,当内腔狭窄程度不高时则无症状,可原位修复;当这些情况在多次反复中使内腔高度狭窄、斑块纤维化增强时,由于纤维帽厚而破裂较为困难,于是出现稳定性心绞痛。另外,即使内腔狭窄几乎见不到,但如果斑块破裂持续进行,血栓形成的可能性也很大,容易发生内腔闭塞,引起急性冠脉综合征。